

Bewegingsstoornissen bij psychosen : so what?

Citation for published version (APA):

van Harten, P. N. (2010). *Bewegingsstoornissen bij psychosen : so what?* Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20101111ph>

Document status and date:

Published: 11/11/2010

DOI:

[10.26481/spe.20101111ph](https://doi.org/10.26481/spe.20101111ph)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



prof. dr. P.N. van Harten

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences

Bewegingsstoornissen bij psychosen
So what?



Bewegingsstoornissen bij psychosen

So what?

Colofon

Ontwerp en print: Océ Business Services, Maastricht

ISBN: 978-905-681-348-2

NUR: 875

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt worden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

Bewegingsstoornissen bij psychosen

So what?

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het bijzonder hoogleraarschap Psychiatrie bij de Faculty of Health, Medicine, and Life Sciences aan de Universiteit Maastricht,

Maastricht, 11 november 2010

prof. dr. P.N. van Harten

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Waarde collega's,
Lieve familieleden en vrienden,
Zeer gewaardeerde toehoorders.*

Bewegingsstoornissen bij psychosen: So what?

Bij een wetenschappelijke publicatie vraagt de hoofdredacteur zich altijd af: 'so what?' en 'who cares?'. Stel dat het klopt wat er gevonden is in dit onderzoek, wat betekent het dan voor de klinische praktijk, brengt het de diagnostiek of behandeling van de patiënt verder, en als het zo belangrijk is, wie moeten het dan allemaal weten? 'So what' en 'who cares' zijn de basale vragen bij wetenschappelijk onderzoek en bepalen het bestaansrecht ervan. Deze twee vragen wil ik met u bespreken vanuit het onderwerp 'bewegingsstoornissen bij psychosen', de leeropdracht van deze leerstoel. Scherpe waarnemers hebben gezien dat mijn hand trilde bij het opkomen. Sommigen wisten dat het voorbereid was, maar aan diegenen die het niet wisten zou ik willen vragen na te gaan wat u dacht. Dacht u misschien: 'Hé, hij trilt; is hij zo nerveus; zou hij medicijnen nemen; is hij misschien aan de drank; heeft hij de ziekte van Parkinson of een andere ziekte?' en de dokters in de zaal kijken meteen of het een eenzijdige tremor is en of er andere symptomen zichtbaar zijn van een neurologische ziekte. Maar wat zou een patiënt denken die het gevoel heeft dat anderen dat trillen zien? Reken maar dat veel patiënten zich bewust zijn van wat anderen kunnen denken. Vaak zijn er gevoelens van schaamte en die kunnen heel heftig zijn. Soms zal de patiënt proberen de tremor te verhullen, bijvoorbeeld door op de handen te gaan zitten of ze achter de rug te houden, of contact te vermijden. Die subjectieve kant van de bewegingsstoornis is onderbelicht in onderzoek. Vaak richt de arts zich op de objectieve kant van een bewegingsstoornis met vragen als: waar zit de bewegingsstoornis; is het de hele dag aanwezig en hoe heftig beweegt het? De subjectieve kant is voor de patiënt vaak veel belangrijker en bepaalt de kwaliteit van leven. Bewegingsstoornissen hebben altijd meer aandacht gehad bij de Angelsaksische psychiatrie dan bij de Europese psychiatrie. Dit is opmerkelijk omdat bewegingsstoornissen veel voorkomen. Wij vonden in Curaçao bij de opgenomen psychiatrische patiënten die langdurig medicijnen tegen psychose, oftewel antipsychotica, gebruikt hadden dat driekwart ten minste één bewegingsstoornis had. Een dergelijk getal werd tien jaar later gevonden

in een opgenomen populatie in de Symforagroep die wat betreft leeftijd en duur van antipsychoticagebruik vergelijkbaar was.¹ In een veel jongere populatie met vooral eerste psychose die veel korter antipsychotica hadden gebruikt (de GROUP-studie) kwamen bewegingsstoornissen duidelijk minder vaak voor dan bij de hiervoor genoemde populaties, maar nog steeds substantieel: één op de drie had ten minste één bewegingsstoornis.²

Ik wil u vandaag meenemen in het onderwerp van de bewegingsstoornissen bij psychosen, de huidige stand van zaken en vooral wil ik met u nagaan wat nog onderzocht moet worden en waarom. Daarvoor bespreek ik de bewegingsstoornissen als onderdeel van psychosen, en als bijwerking van de behandeling van psychosen met het focus op het belang voor de dagelijkse praktijk: de ‘so what’-vraag.

Bewegingsstoornissen als symptoom bij psychosen

Na de komst in 1952 van de antipsychotica ontstond er een euforie in de psychiatrie. Eindelijk waren er medicijnen waarmee die vreselijke psychotische verschijnselen bestreden konden worden; sommigen spraken al over genezing van schizofrenie, een van de ernstigste vormen van psychose. Al snel werd echter duidelijk dat antipsychotica ook bijwerkingen geven, onder meer bewegingsstoornissen. De ontdekking van deze motorische bijwerkingen temperde de euforie aanzienlijk. Toch waren deze bewegingsstoornissen niet nieuw. Psychiaters en neurologen uit die tijd die patiënten met schizofrenie behandelden, kenden ze heel goed omdat ook in de tijd vóór de antipsychotica de patiënten met schizofrenie bewegingsstoornissen vertoonden.

Epidemiologie

Ook recenter onderzoek bij patiënten met schizofrenie die nooit antipsychotica hadden gebruikt toonde aan dat zij vaker parkinsonisme en dyskinesieën hadden dan gezonde controlepersonen.³⁻⁵ Bewegingsstoornissen lijken dus een van de verschijnselen van schizofrenie. Het verband tussen bewegingsstoornissen en schizofrenie is niet onverwacht; beide hebben

te maken met een verstoring van dopaminehuishouding, een van de overdrachtstoffen in de hersenen waarover later meer.ⁱ

Bewegingsstoornissen als prodromaal symptoom

Bij schizofrenie bleek dat veel patiënten al enige jaren voordat de ziekte vastgesteld werd verschijnselen hadden, zoals vreemde gedachten en terugtrekgedrag. Dit noemt men prodromale verschijnselen. Deze lijken op de symptomen van schizofrenie, maar zijn minder uitgesproken. Personen met prodromale verschijnselen hebben een veel grotere kans om een psychose of schizofrenie te ontwikkelen. Daarentegen zijn er ook personen met prodromale verschijnselen die geen psychose ontwikkelen. Het kan dus vals alarm zijn. Er is veel aandacht voor personen met prodromale verschijnselen vanuit de aanname dat begeleiding en/of behandeling van hen de kans op een psychose vermindert en als de psychose toch uitbreekt, het beloop dan beter is. Er is wel enig, maar geen definitief bewijs voor deze aanname. Daarmee is de centrale vraag van elk screeningsprogramma: 'Wordt de persoon met prodromale verschijnselen er beter van als er al ingegrepen wordt voordat de 'ziekte' is uitgebroken?' nog onvoldoende beantwoord.⁷ Vanuit de aanname dat het wel zin heeft om jongeren met een verhoogde kans op psychose te begeleiden komt het voorstel in de toekomstige DSM-V van een *psychosis risk syndrome*.ⁱⁱ Zouden bewegingsstoornissen een rol kunnen spelen bij de vroegdiagnostiek van schizofrenie? Zo ja, dan moeten jongeren met een verhoogd risico op schizofrenie ook vaker bewegingsstoornissen hebben. Een groep die een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van schizofrenie zijn jongeren met een schizotypische persoonlijkheid. Deze jongeren hebben al verschijnselen die in de richting van een psychose wijzen. In een onderzoek bij 14-jarige kinderen met een schizotypische persoonlijkheid bleek inderdaad dat er bij hen vaker bewegingsstoornissen voorkwamen dan bij controlepersonen. Nog belangrijker was dat in de follow-up bij die patiënten die meer symptomen richting

i Het blijkt dat bewegingsstoornissen ook vaker voorkwamen bij broers en zusters van patiënten met schizofrenie dan bij gezonde controlepersonen.^{3,6} Het is bekend dat deze groep verhoogd kwetsbaar is voor het ontwikkelen van een psychose. Het is echter niet bekend of het hebben van een bewegingsstoornis bij broers en zussen van een patiënt met schizofrenie de kans op het ontwikkelen van een psychose nog verder verhoogt. Onderzoek van deze groep over een aantal jaren kan daar mogelijk uitsluitsel over geven.

ii De criteria voor het *psychosis risk syndrome* beschrijven een aankomend psychotisch beeld maar nog geen psychose. Bij een psychose is de realiteitstoetsing, het vermogen om een onderscheid te maken tussen werkelijkheid en verbeelding, verdwenen maar bij personen met een *psychosis risk syndrome* is de realiteitstoetsing nog intact. Tegelijkertijd zijn er echter wel wanen, hallucinaties of praat de patiënt verward of is niet te volgen, maar alles in afgezwakte vorm zodanig dat het nog net geen psychose is. Daarnaast vereisen de criteria dat de verschijnselen ten minste wekelijks voorkomen, het afgelopen jaar verergerd zijn en de persoon er last van moet hebben of dat het aanleiding is om hulp te zoeken.

psychose hadden ontwikkeld, ook de bewegingsstoornissen waren toegevoegd.^{8,9} Dat suggereert dat bewegingsstoornissen en psychotische verschijnselen door dezelfde ontregeling in de hersenen ontstaan en dat bewegingsstoornissen mogelijk gebruikt kunnen worden bij screeningsprogramma's naar schizofrenie.⁹ Omdat bewegingsstoornissen direct zichtbaar zijn en daarmee objectief te meten, zijn ze potentieel waardevolle prodromale verschijnselen.

Bewegingsstoornissen als prognostisch symptom

Bewegingsstoornissen en schizofrenie hangen dus samen, maar *so what?* Er zijn aanwijzingen dat het beloop van de ziekte schizofrenie slechter is als patiënten met schizofrenie al een bewegingsstoornis hebben voordat ze gestart zijn met antipsychotica. Ook lijkt bij hen de kans op bewegingsstoornissen als bijwerking van antipsychotica hoger.^{10,11} Deze samenhang met een slechtere prognose is niet uniek voor bewegingsstoornissen. Echter bewegingsstoornissen zijn direct zichtbaar en daardoor meer objectief te meten dan andere symptomen die gebaseerd zijn op het verhaal van de patiënt of van anderen. En dat laatste hangt uiteraard samen met wat de patiënt of de anderen wel of niet vertellen.ⁱⁱⁱ

Bewegingsstoornissen als diagnostisch symptom

De diagnose schizofrenie wordt gesteld als een patiënt voldoet aan een aantal criteria die beschreven staan in de DSM-IV en straks de DSM-V. Die criteria zijn symptomen waarvan meerdere malen is aangetoond dat ze verbonden zijn aan schizofrenie en die ook voldoende vaak voorkomen.^{iv} Echter, een symptoom wordt pas echt belangrijk als het specifiek is, wat betekent dat het alleen bij die ziekte voorkomt. Met een specifiek symptoom kan een ziekte afgegrensd worden van andere ziektes. Tot nu toe is geen enkel symptoom van schizofrenie specifiek voor de diagnose; alle symptomen van schizofrenie komen ook bij andere ziektebeelden voor. Dat maakt de diagnose soms ook heel lastig. Of bewegingsstoornissen wél specifiek verbonden zijn aan schizofrenie is onvoldoende bekend.

iii Om deze vraag te beantwoorden is een onderzoek nodig bij patiënten met een eerste psychose waarbij de bewegingsstoornissen gemeten worden voor de antipsychotica gestart zijn en in de jaren daarna, samen met de ernst van de symptomen van schizofrenie en de bewegingsstoornissen veroorzaakt door antipsychotica.

iv Voor bewegingsstoornissen is de associatie met schizofrenie voldoende aangetoond. De frequentie waarin bewegingsstoornissen voorkomen bij schizofrenie is een discussiepunt. Als patiënten met schizofrenie die nooit antipsychotica hebben gebruikt systematisch onderzocht worden, blijkt 10 à 15% bewegingsstoornissen te hebben. Als echter de bewegingsstoornissen met een apparaat gemeten worden, blijken ze veel vaker voor te komen en daarmee zouden bewegingsstoornissen aan dit criterium voldoen.¹²

Diederik Tenback suggereert in zijn proefschrift dat hier weliswaar aanwijzingen voor zijn, maar dat verdere bewijsvoering nodig is.^{13,v}

Genetica

De zoektocht naar de genetische oorzaak van schizofrenie is uiterst moeizaam. Een recent succes kwam uit Maastricht. Het was bekend dat cannabis het risico op psychose op de lange termijn verhoogt. Dit is echter niet voor iedereen gelijk. De groep van prof. Jim van Os ontdekte nu dat een specifieke variant van het COMT-gen,^{vi} die voorkomt bij een kwart van de bevolking, grote invloed had op hoe mensen reageerden op cannabis. Bij mensen met die specifieke genetische variant veroorzaakte cannabis veel vaker psychotische verschijnselen dan bij mensen die deze genetische variant niet hadden. Dit is een goed voorbeeld van een gen-omgevingsinteractie. Een omgevingsfactor, de cannabis, maakt als het ware de genetische kwetsbaarheid zichtbaar. De theorie van gen-omgevingsinteractie is een van de leidende principes van de school van prof. Jim van Os. Voor bewegingsstoornissen speelt gen-omgevingsinteractie een belangrijke rol. Zoals we straks zullen zien ontstaan de medicatiegeïnduceerde bewegingsstoornissen veelal door een samenspel van genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren waarvan antipsychotica gebruik een belangrijk onderdeel uitmaakt. De verwevenheid van gen en omgevingsfactoren is voor een deel de reden dat het genetisch onderzoek bij schizofrenie nog weinig heeft opgeleverd. Ook speelt mee dat schizofrenie zo veel symptomen heeft. Men ziet door de bomen het bos niet meer. Daarom wordt naar sommige symptomen van schizofrenie apart genetisch onderzoek gedaan. Dat wordt ook wel onderzoek naar endofenotypes genoemd.^{vii} Als dat symptoom nu met specifieke genen samenhangt, kan dat helpen om de gordiaanse genetische knoop van schizofrenie

v Om te bewijzen dat de bewegingsstoornissen dyskinesie en parkinsonisme specifiek gekoppeld zijn aan schizofrenie of psychosen, is het nodig om aan te tonen dat deze niet bij andere psychiatrische stoornissen voorkomen. Daarvoor is epidemiologisch onderzoek naar bewegingsstoornissen nodig bij patiënten, in de leeftijd van de jonge volwassenheid (de leeftijd van het uitbreken van een eerste psychose) met andere psychiatrische stoornissen zoals stemmingsstoornissen.

vi De groep van professor Jim van Os vond dat een functioneel polymorfisme in het catechol-o-methyltransferasegen (COMT Val(158)Met) een rol speelt bij de kans op een door cannabis geïnduceerde psychose. Deze laboratoriumstudie werd uitgevoerd met de *experience sampling*-techniek. Er werd bij 31 patiënten met een psychotische stoornis en 25 gezonde controlepersonen onderzocht wat de reactie was op cannabis. Het bleek dat de dragers van het COMT Val(158)Met Val-allel, maar niet de dragers van het Met/Met-genotype, een toename kregen van hallucinaties na gebruik van cannabis. Dit is een schoolvoorbeeld van gen-omgevingsinteractie.¹⁴

vii Een endofenotype is een symptoom van een ziekte, maar is eenvoudiger vast te stellen dan de ziekte zelf. Een endofenotype moet voldoen aan bepaalde eisen. Uiteraard moet het samenhangen met de ziekte, maar het moet ook voorkomen in de verschillende stadia van de ziekte. Bewegingsstoornissen voldoen aan die basiseisen en zijn dus een belangrijke kandidaat voor een endofenotype bij het genetisch onderzoek van schizofrenie.

te ontwarren. Het zou kunnen dat dezelfde genen die samenhangen met bewegingsstoornissen ook samenhangen met kwetsbaarheid voor psychose of met kwetsbaarheid voor psychose in combinatie met drugs zoals cannabis of cocaïne.

Bewegingsstoornissen als bijwerking van antipsychotica

Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling van psychosen en van schizofrenie. Er zijn veel antipsychotica op de markt, maar in één opzicht doen ze allemaal hetzelfde: ze blokkeren de werking van de dopamine. Hierdoor wordt de psychose bestreden. Dopamine is een uiterst belangrijke stof in de hersenen die invloed heeft op de stemming, gevoel van eigenwaarde, maar ook op beweging. Bij de ziekte van Parkinson is de aanmaak van dopamine afgenomen en ontstaat er onder meer traagheid. Bij antipsychotica wordt de receptor voor dopamine geblokkeerd en kan de dopamine zijn werk niet doen. Voor het lichaam maakt dat niet zo veel uit; in beide gevallen treden traagheid en andere verschijnselen op. Antipsychotica geven dan ook een beeld dat lijkt op de ziekte van Parkinson en dat we daarom parkinsonisme noemen. Dit wordt gekenmerkt door traagheid (bradykinesie), trillen (rusttremor) en stijfheid (rigiditeit) in de spieren. Daarnaast kunnen antipsychotica als ze gestart worden ook andere bewegingsstoornissen geven, onder meer acute dystonie, een soort trekkingen en acute akathisie wat een vorm van bewegingsonrust is. Vooral de acute akathisie wordt door veel patiënten als uiterst onaangenaam beleefd; het lijkt op restless legs en wie dat heeft gehad weet hoe naar dat voelt. Toen de antipsychotica ontdekt werden, was de verbinding met de acute bewegingsstoornissen (parkinsonisme, acute dystonie en acute akathisie) glashelder. De bewegingsstoornissen ontstonden kort na het starten van de antipsychotica en verdwenen weer na het staken ervan om dan nogmaals op te treden als opnieuw gestart werd met antipsychotica. Heel anders ligt dat met tardieve bewegingsstoornissen die pas ontstaan na maanden tot jaren behandeling met antipsychotica en verderop worden besproken.

Acute bewegingsstoornissen

Acute bewegingsstoornissen ontstaan uren, dagen tot weken na het starten of verhogen van het veroorzakende medicijn, veelal antipsychotica

en komen vaak voor; gemiddeld ontwikkelt 40% van de patiënten parkinsonisme en 20% akathisie.^{viii}

Dopaminereceptorbezetting

Antipsychotica zijn dus nodig om een psychose te bestrijden. We weten echter dat een te lage dosering niet antipsychotisch werkt en een te hoge dosering bewegingsstoornissen en andere bijwerkingen kan geven. Tussen effectiviteit en bijwerkingen in zit vaak de juiste dosering. Met PET- en SPECT-scans werd zichtbaar dat ten minste 60% van de dopaminereceptoren geblokkeerd moet zijn om de psychose te bestrijden en dat er boven een blokkade van 80% bewegingsstoornissen optreden.^{ix} Het vinden van een dosering die net meer dan 60% dopaminereceptorbezetting geeft, is echter niet vanzelfsprekend omdat bij dezelfde dosering er tussen de patiënten grote verschillen zijn in de bezetting van de dopaminereceptoren. Het zou voor de behandeling van grote waarde zijn als er een hulpmiddel bestond waarmee een schatting gemaakt kon worden van de dopaminereceptorbezetting. Een bloedspiegel meten van het antipsychoticum ligt voor de hand, maar dit blijkt niet een goede maat te zijn. Bij iedereen een scan maken is niet realistisch vanwege de belasting van de patiënt en de hoge kosten. De dosering verhogen tot er bewegingsstoornissen ontstaan en dan iets verlagen heeft als groot nadeel dat veel patiënten de medicijnen staken als deze bijwerkingen optreden. Want het zijn niet alleen bewegingsstoornissen die optreden. De mate van bezetting van de dopaminereceptor blijkt ook sterk samen te hangen met hoe de patiënt zich voelt, het subjectief welbevinden van de patiënt. Lieuwe de Haan heeft dit onderwerp uitgebreid onderzocht en vond dat patiënten zich het beste voelden als de dopaminereceptor

viii Hoe vaak acute bewegingsstoornissen ontstaan (incidentie) en hoeveel patiënten er last van hebben (prevalentie), is uitgebreid onderzocht. Er zijn grote verschillen gevonden, afhankelijk van welke patiënten in het onderzoek zaten, de wijze van meten en de dosering van het veroorzakende medicijn. Parkinsonisme komt gemiddeld bij 40% en akathisie bij ongeveer 20% van de patiënten voor.¹⁵⁻¹⁸ Acute dystonie ontstaat vrijwel altijd in de eerste vier dagen na het starten of verhogen van de dosering antipsychotica, en de kans acute dystonie te ontwikkelen hangt sterk samen met de leeftijd. Hoe jonger iemand is, hoe hoger het risico. Wij vonden dat het risico nog hoger werd als kort voor de start van de antipsychotica cocaine gebruikt was.²⁰ In dit onderzoek (dat uitgevoerd werd in Curaçao waar veel patiënten cocaine gebruikten), bleek de kans op acute dystonie viermaal hoger als de patiënten kort voor het starten van de antipsychotica cocaine hadden gebruikt.²⁰ Anderen hadden dat ook gevonden maar dan gebaseerd op aantekeningen in de status van patiënten (retrospectief onderzoek).¹⁹ Omdat cocaine zo populair is in het drugsircuit is deze bevinding van groot belang en rechtvaardigt het een uitgebreider onderzoek (prospectief onderzoek met een grotere populatie).

ix Boven de 80% ontstaan de bewegingsstoornissen en voelt de patiënt zich slechter wat ook begrijpelijk is omdat bewegingsstoornissen zeer onaangename bijwerkingen kunnen zijn en soms de patiënt nog meer last geven dan de psychose waarvoor de behandeling gestart was²¹. Van Putten schreef al in 1974 'Why schizophrenic patients refuse their drugs?' en doelde daarmee op de bewegingsstoornis akathisie, de bewegingsonrust.²²

bezetting tussen de 60 en 70% lag.^x Het vinden van de dosering die wel de psychose bestrijdt en minimaal bijwerkingen geeft, is dus van groot belang, temeer omdat patiënten de antipsychotica vaak vele jaren gaan gebruiken. Clinici gebruiken daar de medicatievoorgeschiedenis voor of volgen de symptomatologie en de bijwerkingen nauwkeurig. Dit is behalve tijdrovend ook lang niet altijd eenduidig omdat bijwerkingen soms gemist worden, de symptomatologie varieert of soms verzwegen wordt, en de motivatie van de patiënt voor behandeling sterk kan wisselen. Mogelijk zijn bewegingsstoornissen, met name parkinsonisme een objectieve indicator voor die dopaminereceptorbezetting. Parkinsonisme, met als meest voorkomende symptoom de traagheid, wordt zoals gezegd zichtbaar als de dopaminereceptor voor meer dan 80% bezet is. Maar traagheid die nog niet zo duidelijk zichtbaar is, een subtiele vermindering van de hoeveelheid en de snelheid van de bewegingen, zou weleens overeen kunnen komen met een bezetting tussen de 70-80%. Een apparaat dat deze subtiele vertraging kan meten, zou een geweldig hulpmiddel kunnen zijn. Jeroen Koning, die bij prof. Rene Kahn en mij promoveert, heeft een apparaat laten ontwikkelen naar voorbeeld van een beschrijving van Caligiuri en ingezet bij zijn onderzoek. Hij vond dat het apparaat bewegingsstoornissen waarnam voordat de behandelaar die zag.²³ Als uit onderzoek zou blijken dat een toename van de traagheid tijdens het opbouwen van de antipsychotica samenhangt met een bezetting van de dopaminereceptoren tussen de 70 en 80%, dan zou een dergelijk apparaat een waardevol hulpmiddel zijn voor de clinicus om de juiste dosering te vinden.^{xi}

Tardieve bewegingsstoornissen

Pas in de zestiger jaren werd ontdekt dat de antipsychotica op de lange termijn, na maanden tot jaren gebruik, een ander soort bewegingsstoornis konden geven die niet verdween na het staken van het antipsychoticum, de tardieve dyskinesie. Tardieve dyskinesie kenmerkt zich door een onwillekeurige vloeiende continue beweging veelal rond de mond of van de tong, maar soms ook van de ledematen of romp en een enkele keer ook van de ademhalingspijpen. Tardieve dyskinesie is uitermate ernstig

x Onder de 60% nam het subjectief welbevinden af, waarschijnlijk omdat de psychose dan bleef bestaan en boven de 70% nam het ook af, mogelijk omdat boven de 72% seksuele functiestoornissen ontstaan. Dat komt onder meer doordat de dopamineblokkade een verhoging geeft van de prolactine.

xi Er zijn twee studies gedaan naar deze vraag. In de eerste werd een schrijftest gedaan en werd de samenhang met de bezetting van de dopaminereceptor gevonden.²⁴ Een tweede studie vond deze samenhang niet, mogelijk vanwege het kleine aantal patiënten (n = 20) en de lage dosering antipsychotica die gebruikt werd; gemiddeld waren de dopaminereceptoren maar voor 66% bezet en dat is mogelijk te weinig om subtiele traagheid te veroorzaken.²⁵

omdat de patiënt er dan een ziekte bij gekregen heeft. Een variant, de tardieve dystonie, werd pas aan het eind van de jaren zeventig van de vorige eeuw beschreven en geeft in een ernstige vorm vaak veel lichamelijke beperkingen.²⁶

Epidemiologie

Er is veel onderzoek, vooral bij psychiatrische patiënten, gedaan naar hoe vaak tardieve bewegingsstoornissen ontstaan (incidentie) en hoeveel patiënten er last van hebben (prevalentie). Er werden grote verschillen gevonden afhankelijk van de leeftijd, geslacht en andere kenmerken van de onderzochte groep, de meetmethoden en de duur van het antipsychoticagebruik.^{xii}

Van groot belang is dat ouderen erg kwetsbaar zijn voor tardieve dyskinesie. Ouderen krijgen antipsychotica voor psychotische stoornissen maar ook om andere redenen zoals gedragsstoornissen. Uit veel onderzoek blijkt dat bij hen de kans op het ontstaan van tardieve dyskinesie 20% per jaar is; na drie jaar heeft rond de 60% tardieve dyskinesie.^{30-32, xiii}

Preventie en behandeling van tardieve dyskinesie

'An ounce of prevention is better than a pound of cure'. Dit geldt voor tardieve dyskinesie want met preventieve maatregelen wordt waarschijnlijk de meeste winst gehaald, vooral omdat er nog nauwelijks bewezen effectieve behandelingen bestaan voor tardieve dyskinesie.^{35,36,46}

xii Met de oude antipsychotica, ook wel *first generation* antipsychotica (FGA) genoemd, ontwikkelt gemiddeld per jaar gebruik 3 tot 5% van de volwassenen patiënten tardieve dyskinesie. Na vijf tot tien jaar antipsychoticagebruik heeft rond de 40% tardieve dyskinesie.²⁷ Met de komst van de nieuwe antipsychotica, ook wel *second generation* antipsychotica (SGA) genoemd, was de hoop dat tardieve dyskinesie zou verdwijnen. Dit bleek niet het geval; wel kwam het minder vaak voor bij SGA's dan bij FGA's.²⁸ Er zijn echter nogal wat bezwaren bij de opzet van deze studies; onder meer is de dosering antipsychotica in de controlegroep niet altijd goed vergelijkbaar en is in deze studies tardieve dyskinesie meestal een van de secundaire uitkomstmaten, waardoor de aandacht voor training in de bewegingsstoornissen van de onderzoekers soms gering is. Een nog groter bezwaar is dat patiënten in deze studies veelal jarenlang FGA's gebruikt hadden. Bij een variabele stoornis als tardieve dyskinesie is dit een moeilijk te controleren factor. Daarnaast vormen SGA's farmacologisch een zeer diverse groep en zou het weleens per SGA anders kunnen liggen, zoals een recente meta-analyse ook suggereert.²⁹ Dat geldt zeker voor clozapine, de langst bekende SGA, waarvan het vrij zeker is dat het nauwelijks tardieve dyskinesie geeft. Studies zijn nodig die nagaan hoe vaak er tardieve dyskinesie en tardieve dystonie ontstaat bij patiënten die alleen SGA's krijgen, of nog beter alleen een bepaald antipsychoticum. Die studies moeten lang genoeg duren, minimaal een jaar, en de onderzoekers moeten goed getraind worden in de bewegingsstoornissen.

xiii Het voorkomen van tardieve dystonie is veel minder goed onderzocht dan van tardieve dyskinesie. Bij patiënten die langdurig met first generation antipsychotica behandeld zijn, heeft gemiddeld 3% tardieve dystonie.³³ De kans op het ontstaan (incidentie) van tardieve dystonie is alleen onderzocht in de Curaçao-studie, een populatie die jarenlang antipsychotica gebruikt heeft. In die groep is de kans laag, 0,7% per jaar, en vaak was het een milde vorm die van voorbijgaande aard was.³⁴ Mogelijk dat de ernstige vormen van tardieve dystonie die niet verdwijnen vooral in de eerste vijf jaar van de behandeling met antipsychotica ontstaan.

Bij het voorschrijven van antipsychotica is de eerste vraag of er geen andere behandeling mogelijk is, zoals een medicijn met minder ernstige bijwerkingen, een gedragsmatige aanpak of een aanpassing van de omgeving. Dat geldt nog sterker voor ouderen die zoals gezegd extra kwetsbaar zijn voor tardieve dyskinesie. Bijvoorbeeld bij een oudere met dementie en gedragsstoornissen kunnen in plaats van antipsychotica ook aanpassingen van de omgeving of andere medicijnen effectief zijn. Als antipsychotica niet te vermijden zijn, dan zijn inschatting van risicofactoren en voorlichting van groot belang.^{xiv} Voorlichting aan de patiënt en eventueel de familie blijkt effectief en heeft ook jaren later nog invloed. Bovendien heeft het geen negatieve invloed op de bereidheid om medicatie te gebruiken, zoals weleens gedacht wordt.³⁷

Screening

Een regelmatige systematische screening is van belang omdat bewegingsstoornissen in de praktijk vaak gemist worden en door screening ook beginnende bewegingsstoornissen zichtbaar worden. Op basis van hoe vaak tardieve dyskinesie ontstaat, lijkt bij volwassen patiënten eenmaal per halfjaar een gestandaardiseerd onderzoek naar bewegingsstoornissen voldoende en bij ouderen eenmaal per drie maanden. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat bewegingsstoornissen door systematische screening met een gestandaardiseerd onderzoek snel onderkend worden.^{38,39} Vroege onderkenning heeft zin omdat de kans op herstel van tardieve dyskinesie groter is als het kort bestaat.

Vitamine E

Vitamine E is ingezet bij de behandeling van tardieve dyskinesie, aanvankelijk met succes, maar later vielen de resultaten toch wat tegen.^{xv} Een boeiende vraag is of vitamine E preventief ingezet kan worden door het

xiv Voor een clinicus is kennis van risicofactoren nodig om kwetsbare patiënten te herkennen. Oudere leeftijd, negroïde ras en vroeg parkinsonisme zijn risicofactoren die meerdere malen gevonden zijn. Dit is een extra argument om al vanaf het begin van de behandeling te screenen op bewegingsstoornissen. Immers, die patiënten die parkinsonisme ontwikkelen zijn extra kwetsbaar voor het ontwikkelen van tardieve dyskinesie.

xv In een aantal kleinere onderzoeken bleek vitamine E effectief, maar in een groter onderzoek trad er geen verbetering van de tardieve dyskinesie op.^{38,40} Mogelijk speelt de duur van de tardieve dyskinesie een rol. Bij onderzoek waarbij de tardieve dyskinesie al lang bestond (gemiddeld > 3 jaar) werd geen effect gevonden. Het zou kunnen dat vitamine E, een vrije-radicalenvanger, vooral effectief is als de beschadiging van de dopaminereceptor nog maar kort bestaat en niet meer als deze langdurig disfunctioneert. Ook bleek een hoge dosering vitamine B6, ook een vrije-radicalenvanger, effectief wat de theorie van het gunstige effect van een vrije-radicalenvanger ondersteunt.⁴¹ Het is niet duidelijk of hoge doseringen vitamine E of B6 nadelige bijwerkingen kennen. De theorie dat tardieve dyskinesie mede ontstaat door oxidatieve stress, door een toename van de afbraakproducten van dopamine in de vorm van vrije radicalen, doet vermoeden dat vitamine E ingezet kan worden bij preventie door het toe te voegen aan een antipsychoticum.

toe te voegen aan een antipsychoticum. Vooral bij ouderen die antipsychotica krijgen is een dergelijk onderzoek van groot belang. Als vitamine E beschermend zou werken en de kans op het ontwikkelen van tardieve dyskinesie fors zou verlagen, zou dat waarschijnlijk een veilige en eenvoudige toe te passen preventieve interventie zijn.

Clozapine

Een bijzonder antipsychoticum is clozapine omdat het wel antipsychotisch werkt en nauwelijks parkinsonisme geeft, minder akathisie en vrijwel geen tardieve dyskinesie. Clozapine is ook voor de behandeling van tardieve dyskinesie van grote waarde en switchen naar clozapine geeft vaak verbetering van de tardieve dyskinesie. Het grote nadeel van dit middel zijn echter de vele bijwerkingen.⁴²⁻⁴⁴

Verlagen van de dosering

Hoewel nog geen enkele behandeling voor tardieve dyskinesie bewezen effectief is, zijn er toch enkele adviezen mogelijk.^{xvi} Een veel toegepaste methode is het verlagen van de dosering van het antipsychoticum.^{xvii}

Potentieel belangrijke behandelingen

Voor ernstige tardieve dyskinesie of tardieve dystonie bespreek ik drie potentieel belangrijke behandelingen.

xvi Om te onderzoeken of een behandeling van tardieve dyskinesie werkzaam is, wordt veelal gekozen voor een *randomized controlled trial* (RCT). Er zijn ten minste 45 trials van voldoende kwaliteit gedaan, maar dat leverde onvoldoende bewijs op voor een bindend behandelingsadvies bij tardieve dyskinesie.⁴⁵ Een randomized controlled trial is een type wetenschappelijk onderzoek om de vraag te beantwoorden of een bepaalde behandeling ('interventie') werkzaam of zinvol is. De behandeling wordt uitgevoerd bij een testgroep en vergeleken met een controlegroep, een vergelijkbare groep patiënten met dezelfde klacht of hetzelfde probleem, maar die niet, of met een ander middel wordt behandeld. Om ervoor te zorgen dat er bij het indelen van de groepen geen verschil tussen de groepen optreedt dat de kans op succes van de behandeling kan beïnvloeden, wordt de toewijzing van de patiënten aan de verschillende groepen door het lot bepaald. Dit is de betekenis van het woord 'gerandomiseerd'. Indien enigszins mogelijk moet een dergelijk onderzoek ook nog dubbelblind worden uitgevoerd waarbij noch de onderzoeker, noch de patiënt weet welke van de twee behandelingen gegeven wordt. Zo kan worden uitgesloten dat de verwachtingen van een van beiden het resultaat beïnvloeden.

xvii De kans op herstel van tardieve dyskinesie na verlaging van de dosering van een antipsychoticum is niet exact bekend. In twee kleine RCT's gaf verlaging van de dosering een afname van de ernst van tardieve dyskinesie van meer dan 50%.⁴⁶ Ook zou onder een lagere dosering minder vaak tardieve dyskinesie ontstaan,⁴⁷ alhoewel een studie bij eerste psychosen dit tegenspreekt⁴⁸ en ook een studie bij ouderen liet zien dat bij slechts 1 mg haloperidol 30% na negen maanden tardieve dyskinesie ontwikkelde.⁴⁹ Als patiënten naast antipsychotica ook anticholinergica gebruiken, kan het staken van de anticholinergica de ernst van de tardieve dyskinesie verminderen. Echter, vaak wil de patiënt dat niet omdat dan de akathisie en het parkinsonisme weer toenemen en daar hebben patiënten soms meer hinder van dan van de tardieve dyskinesie. Behandelen is afwegen van belangen.

Tetrabenazine

Tetrabenazine is sinds 2009 ook geregistreerd in Nederland onder de merknaam Xenazine® en wordt ingezet bij onder meer de ziekte van Huntington.⁵⁰ Ook voor tardieve dyskinesie zijn er aanwijzingen dat tetrabenazine effectief is.^{xviii} Een voordeel van deze behandeling is de snelle werkzaamheid – binnen enkele weken is er effect te verwachten – maar een groot nadeel is de kans op depressieve gevoelens. Bij niet-psychiatrische patiënten komt deze bijwerking bij 5 à 15% voor, maar bij patiënten met een depressie in de voorgeschiedenis is die kans duidelijk hoger.⁵² Ik heb zelf meerdere spectaculaire verbeteringen gezien van tetrabenazine bij patiënten met een depressie in de voorgeschiedenis van wie de ernstige jarenlang bestaande tardieve dyskinesie of dystonie vrijwel volledig herstelden, maar die vanwege depressieve gevoelens het middel weer staakten. De tardieve dyskinesie of dystonie kwam dan binnen enkele dagen tot weken weer in alle hevigheid terug. Of het toevoegen van een antidepressivum aan de tetrabenazine de kans op depressieve gevoelens vermindert, is onbekend.^{46,53}

Botulinetoxine

Een aantrekkelijke mogelijkheid is botulinetoxine dat u ongetwijfeld kent van de damesbladen onder de naam botox en dat in de cosmetische industrie veel ingezet wordt tegen rimpels. Er is ook uitgebreid bewijs dat botulinetoxine effectief is bij dystone bewegingsstoornissen, onder meer voor ogen die onwillekeurig dichtknippen (blefarospasmen) of scheefstand van de nek (torticollis).^{xix} Voor tardieve dyskinesie rond de mond (orofaciale dyskinesie) bleek onder meer uit ons onderzoek dat

xviii Kwalitatief goed onderzoek van tetrabenazine bij tardieve dyskinesie ontbreekt. Een studie waarbij de onderzoekers video-opnames van de patiënt, vóór en na de behandeling met tetrabenazine in willekeurige volgorde te zien kregen, liet een significante verbetering zien.⁵¹

xix Botulinetoxine is een middel voor een perifere behandeling van een centrale aandoening. Immers, botulinetoxine blokkeert de zenuwen in de spier waardoor de dystonie vermindert, terwijl de oorzaak van de dystonie veelal ligt binnen de centrale hersenstructuren. Het toxine, het clostridium-botulinumtoxine is neurotoxisch, en wordt door de bacterie *Clostridium botulinum* geproduceerd. Botulinetoxine type A is de werkzame stof die in de preparaten zit. Een behandeling met botox door middel van een serie kleine injecties zorgt ervoor dat het vrijkomen van de neurotransmitter acetylcholine uit de zenuwcellen wordt geblokkeerd (de acetylcholinereceptoren in de eindplaatjes van de spier).

xx Het effect van de botuline toxine werd beoordeeld door video opnames van de patiënten voor en na de behandeling en gedurende de follow-up, in willekeurige volgorde te laten beoordelen door de onderzoekers⁵⁴. Er bleek een significante verbetering op te treden bij de groep patiënten waarbij de antipsychotica gedurende de trial stabiel bleven. Een stabiele dosering antipsychotica is van belang bij tardieve dyskinesie omdat een verandering van de dosering antipsychotica invloed kan hebben op de ernst van tardieve dyskinesie³⁸. Ook in een eerder onderzoek werd een gunstig effect van botuline toxine op tardieve dyskinesie gevonden⁵⁵. In enkele gevalbeschrijvingen waarbij de tardieve dyskinesie gepaard ging met het telkens naar buiten komen van de tong (tongprotrusie) was het ook zeer effectief⁵⁶⁻⁵⁸.

botulinetoxine effectief was.^{xx} De populariteit van de behandeling hangt ook samen met de geringe bijwerkingen.

Deep brain stimulation

Deep brain stimulation is een techniek waarbij een elektrode op de millimeter nauwkeurig in bepaalde hersengedeelten wordt ingebracht.^{xxi} Het krijgt in de psychiatrie steeds meer aandacht en wordt experimenteel ingezet bij dwang en bij depressie. In de neurologie wordt deep brain stimulation al jaren toegepast bij onder meer de ziekte van Parkinson, essentiële tremor, Gilles de la Tourette en dystonie. Logischerwijs werd ook aan tardieve bewegingsstoornissen gedacht en er is inderdaad in Frankrijk een trial gedaan bij tardieve dyskinesie/dystonie waarbij alle tien patiënten fors verbeterden.^{xxii,67} Dit vraagt om verder onderzoek.

Antipsychotica voor niet-psychotische stoornissen

Stoppen van de antipsychotica is een belangrijke overweging als eerste stap in de behandeling van tardieve dyskinesie. Echter, bij psychotische stoornissen zijn de antipsychotica de hoeksteen in de behandeling en is er eigenlijk geen alternatief. Daarentegen worden antipsychotica ook veelvuldig ingezet bij andere indicatiegebieden, onder meer gedragsstoornissen bij ouderen of bij mensen met een verstandelijke beperking, of bij de borderlinepersoonlijkheidsstoornis om angst, automutilatie of ander storend gedrag te verminderen. Bij veel van deze indicatiegebieden is weinig goed onderzoek gedaan naar hoeveel patiënten tardieve dyskinesie of andere bewegingsstoornissen krijgen. Dergelijk onderzoek is van belang omdat de kwetsbaarheid voor bewegingsstoornissen bij deze patiëntengroepen verschilt, bijvoorbeeld door verschil in leeftijd, of door een hersenbeschadiging. In de kinderpsychiatrie worden antipsychotica ook steeds meer ingezet, onder meer bij autisme of autismever-

xxi *Deep brain stimulation* heeft als groot voordeel dat het nauwkeurig hersenstructuren kan beïnvloeden en daarmee de functionele circuits kan moduleren. Het ingebrachte systeem bestaat uit een neurostimulator, een apparaatje met batterijen in een behuizing dat impulsen afgeeft en veelal onder het sleutelbeen geplaatst wordt. Daarnaast lopen er geleidedraden van de neurostimulator onderhuids door een gaatje in de schedel naar het betreffende hersengebied waar de elektroden aangrijpen. Een elektrode heeft vier platina stimulatiepunten en bestaat grotendeels uit polyurethaan. De neurostimulator kan van buitenaf worden afgesteld om de klachten optimaal te bestrijden.

xxii Het design was een dubbelblinde evaluatie waarbij zowel patiënt als onderzoeker niet wisten of de stimulatie van de globus pallidus aan- of uitstond. Meer dan 40% vermindering van de bewegingsstoornis zes maanden na de operatie was de gewenste uitkomst. In het design werd een tweestaps flemingprocedure gebruikt, wat inhield dat de trial vroegtijdig gestaakt zou worden als van de tien geïncludeerde patiënten er minder dan twee of meer dan vijf zouden verbeteren. De conclusie is dat deep brain stimulation geïndiceerd is voor patiënten met onbehandelbare ernstige vormen van tardieve dyskinesie, vaak gecombineerd met tardieve dystonie.⁵⁹⁻⁶⁶ Gezien het ingrijpende karakter van de behandeling lijkt het van groot belang om de resultaten van deze behandelingen wereldwijd te registreren.

wante stoornissen. Ook hier zijn grotere studies met een langere duur nodig om een beter beeld te krijgen van hoe vaak er bewegingsstoornissen en andere bijwerkingen voorkomen.

Metten van bewegingsstoornissen

Metten is weten als je weet wat je meet.^{xxiii} Bewegingsstoornissen kunnen onder meer beschrijvend worden vastgelegd, met meetschalen (eventueel met video-opnames) of instrumenteel.

Beschrijvend

Veelal beschrijven behandelaren de symptomen van hun patiënten en het effect van behandeling op de symptomen. Het is echter opmerkelijk dat in de dossiers van patiënten weinig aantekeningen staan over de motorische bijwerkingen van de behandeling.^{xxiv} Mogelijk speelt mee dat bewegingsstoornissen kunnen lijken op psychiatrische symptomen. Bijvoorbeeld traagheid kan samenhangen met parkinsonisme maar ook met depressie en onrust kan samenhangen met akathisie maar ook met psychose. Waarschijnlijk speelt ook een belangrijke rol dat er onvoldoende aandacht voor is, mogelijk vanuit de onterechte aanname dat er weinig aan te doen is en dat patiënten met schizofrenie en orofaciale tardieve dyskinesie vaak niet klagen over de bewegingen van de lippen en de tong en deze vaak zelfs niet merken.^{68-70, xxv} Niet klagen wil echter niet zeggen dat patiënten er geen last van hebben. Meerdere keren hoorde ik van patiënten dat ze er wel over begonnen waren, maar dat gezegd werd dat de antipsychotica noodzakelijk waren en de bijwerkingen niet te vermijden. Sommige patiënten zien dan geen reden meer om er opnieuw over te beginnen.

Ook willen patiënten er soms niet over praten uit angst voor extra medicatie. Vragen naar rusteloosheid of moeilijk stil kunnen zitten, zijn uitstekende vragen om bewegingsonrust door antipsychotica te ontdek-

xxiii De clinicus moet verschillende bewegingsstoornissen van elkaar kunnen onderscheiden en ook een onderscheid kunnen maken met psychiatrische symptomen die erg kunnen lijken op bewegingsstoornissen. Ook is het nodig om het beloop vast te leggen zodat het effect van een behandeling gemeten kan worden.

xxiv In het onderzoek in Curaçao had, met vrij strikte criteria, 75% van de opgenomen patiënten ten minste een bewegingsstoornis maar in de statussen ontbrak vrijwel elke informatie daarover¹. In het vergelijkbare Nederlandse onderzoek was het niet veel anders en meerdere studies laten deze discrepantie zien.

xxv Dit ontbreken van 'awareness' lijkt samen te hangen met de negatieve symptomen van schizofrenie zoals verlies van energie, geen motivatie en terugtrek gedrag en de cognitieve symptomen van schizofrenie zoals concentratie-, leer- en geheugenproblemen⁷¹.

ken maar de patiënt kan denken: de dokter vraagt naar onrust; als ik ja zeg, krijg ik meer antipsychotica en dat wil ik beslist niet omdat die nare gevoelens juist komen door de medicatie!

De laatste jaren is de belangstelling voor bijwerkingen van antipsychotica toegenomen. Zo is er ook meer aandacht voor de veel voorkomende seksuele bijwerkingen, waar Yvette Roke op promoveert bij prof. Jan Buitelaar en mij. Om behandelaren meer alert te maken op bijwerkingen zou digitale ondersteuning nuttig kunnen zijn. Bijvoorbeeld een virtuele patiënt op een computerscherm waarbij aantikken van lichaamsgebieden keuzemenu's genereert voor seksuele, metabole en motorische bijwerkingen.

Meetschalen

Klinische meetinstrumenten voor bewegingsstoornissen zijn vaak uitstekend om systematisch de bewegingsstoornissen vast te leggen, maar zijn niet ontwikkeld voor screening. Voor screening is een klinisch onderzoek nodig om te interpreteren of het een bewegingsstoornis is, en zo ja welke.^{38, xxvi} Meetschalen hebben als nadeel dat het een momentopname betreft en dat ze onvoldoende de subjectieve last vastleggen.^{xxvii} De subjectieve last speelt voor de patiënt vaak een grotere rol en beïnvloedt onder meer ook de medicatietrouw.^{xxviii}

xxvi Er zijn verschillende meetschalen voor het vastleggen van parkinsonisme, akathisie, dyskinesie en dystonie.⁷²⁻⁷⁹ Veelal richt een schaal zich op één van deze stoornissen en een enkele schaal meet alle vier de stoornissen tegelijk.⁸⁰ De meeste meetschalen vergen een training om de betrouwbaarheid op voldoende niveau te krijgen en onderscheid te leren maken tussen de verschillende bewegingsstoornissen en deze te differentiëren van psychiatrische symptomen.⁸¹ Meetschalen spelen ook een belangrijke rol in de *routine outcome monitoring*, een ontwikkeling van de laatste jaren. Behandelaren of speciaal getrainde medewerkers scoren regelmatig met meetschalen de symptomen en de bijwerkingen van de patiënt. Daardoor kan de behandelaar een goed beeld krijgen over het beloop van de symptomen, het effect van de behandeling en de bijwerkingen.

xxvii Meetschalen geven een momentopname weer wat een nadeel is omdat bewegingsstoornissen variëren over de weken en soms zelfs over de dag. Daarnaast besteden meetschalen zelden aandacht aan de subjectieve belevingen. Dit is ten onrechte omdat de subjectieve last die de patiënt van de bewegingsstoornis ervaart vaak de ernst voor de patiënt bepaalt. Een lichte tremor of dyskinesie kan bij de ene patiënt heftige gevoelens van schaamte oproepen en leiden tot vermindering of sociaal terugtrekgedrag terwijl het een ander weinig doet.

xxviii Medicatie-*adherence*, een veelgebruikte term voor medicatietrouw, is een van de belangrijkste problemen in de behandeling. Het blijkt dat bij schizofrenie meer dan de helft van de patiënten de medicatie niet of zeer onregelmatig inneemt. Dit verhoogt de kans op terugval enorm. Uit meerdere follow-upstudies blijkt dat medicatie-adherence de belangrijkste factor is voor de kans op terugval.⁸²

Instrumentele meting

Er zijn verschillende apparaten voorhanden om bewegingsstoornissen te meten. Het grote voordeel is dat een instrumentele meting uiterst betrouwbaar is; als het instrument aanwezig is, zal het telkens op dezelfde manier waarnemen. Daarnaast kan het vaak ook de subtiele, nog moeilijk of niet-zichtbare bewegingsstoornissen registreren.^{xxix} Instrumentele meting kan toegevoegd aan onderzoek van grote waarde zijn (zie verder). Een nadeel is dat een instrumentele meting zich vaak op één lichaamsdeel richt, bijvoorbeeld vertraging in de beweging van de hand. Dat is nog niet hetzelfde als bradykinesie die gebaseerd is op de algehele indruk van bewegen en wijze van lopen.

Geïntegreerde meetmethode

Een geïntegreerde meetmethode houdt rekening met bovengenoemde aspecten. Een dergelijke meting start met een systematisch klinisch onderzoek om de bewegingsstoornissen te herkennen en te onderscheiden.^{38,39} Vervolgens worden de ernst en de lokalisatie vastgelegd met een meetschaal die valide betrouwbaar en gebruikersvriendelijk is.⁸¹ Daarnaast wordt de bewegingsstoornis met een instrument vastgelegd. Deze meetmethode, die voor screening van bewegingsstoornissen gebruikt kan worden, lijkt erg bewerkelijk maar in de praktijk neemt het na enig oefenen een kwartier in beslag.

Om de subjectiviteit te meten kan de Experience Sampling Methode gebruikt worden. De Experience Sampling Methode heeft binnen het onderzoek in Maastricht een vooraanstaande plaats. De patiënt rapporteert zelf over bepaalde klachten en de last die ze geven. Dat gebeurt met behulp van een elektronische 'gadget' die ongeveer tienmaal per dag at random afgaat en vragen aanbiedt. Daardoor worden patronen gevonden waar patiënten zich onvoldoende van bewust zijn. Bovendien ontstaat er een veel duidelijker beeld van de invloed van de ziekte op het dagelijks leven, onder meer hoe het leven belemmerd wordt door de ziekte, welke invloed de klachten hebben op de stemming, en welke rol gevoelens van schaamte spelen. Deze methode is uitgebreid door Inez Germeys toegepast bij psychose, wat meer inzicht heeft gegeven hoe het dagelijkse leven ertoe kan leiden dat een patiënt met een psychose waanideeën ontwikkelt of stemmen gaat horen.⁹⁰ Toepassing van de

xxix Er zijn verschillende apparaten die onder meer akathisie, tremor, bradykinesie en dyskinesie meten.⁸³⁻⁸⁹ Voor de tremor, de bradykinesie en de dyskinesie hebben we een apparaat voorhanden dat bij prevalentie- en incidentieonderzoek toegevoegd kan worden aan de klinische meting met meetschalen.

Experience Sampling Methode bij bewegingsstoornissen zal veel meer inzicht geven in hoe de patiënt de bewegingsstoornissen beleeft en welke invloed de omgeving heeft op de klachten. Bovendien ondervangt het ook het bovengenoemde probleem dat meten vaak een momentopname is omdat de Experience Sampling Methode over een langere periode gegevens verzamelt.

Populaties in onderzoek

We hebben de mogelijkheid om het beloop van bewegingsstoornissen te volgen in verschillende populaties. Hiermee komen unieke data beschikbaar over het beloop van bewegingsstoornissen in relatie tot andere factoren. Dat zijn achtereenvolgens het GROUP-project,^{xxx} de Symfona-studie,^{xxxi} de bijwerkingenpoli^{xxxii} en de Curaçaostudie. Op de Curaçaostudie wil ik wat nader ingaan.

Curaçaostudie

In Curaçao loopt sinds achttien jaar een follow-upstudie met als primair uitkomstmaat de medicatiegeïnduceerde bewegingsstoornissen. Voor epidemiologische studies heeft Curaçao grote voordelen omdat het een afgegrensd gebied is met een psychiatrisch ziekenhuis waar alle opgenomen psychiatrische patiënten van de Nederlandse Antillen verblijven.

xxx *Group Project*: UMC Maastricht is een van de vier universitaire medische centra die participeren in het door ZonMw gesubsidieerde, grote landelijke onderzoek naar patiënten met psychose, het GROUP-project. Dit samenwerkingsverband van academische en niet-academische onderzoeksgroepen onderzoekt in een periode van drie jaar uit een populatie van vijf miljoen mensen ongeveer duizend psychotische patiënten. Van deze patiënten wordt aan ten minste één broer of zus en hun ouders gevraagd deel te nemen. Van alle deelnemers worden bij baseline en tijdens de twee follow-upmetingen (na drie en zes jaar) de bewegingsstoornissen gemeten met valide en betrouwbare meetschalen. Epidemiologische onderzoeksvragen betreffen onder meer de genetische variatie en de invloed daarvan op de expressie en het beloop van bewegingsstoornissen; het beloop van bewegingsstoornissen en de kwaliteit van leven; bewegingsstoornissen als risicofactor bij sibs voor het ontwikkelen van een psychose en de predictieve waarde van bewegingsstoornissen op het beloop van de verschillende symptoomdimensies van schizofrenie en de zorgbehoefte.

xxxi De titel van dit onderzoek is *Beloop van bewegingsstoornissen bij chronisch gebruik van antipsychotica en hun associatie met genetische factoren*. Deze vijf jaar durende prospectieve studie ($n = 200$) heeft sterke overeenkomsten met de *Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study* en wordt uitgevoerd in de Symfona groep te Amersfoort. Het design van de studie is vrijwel gelijk met als belangrijkste verschil dat in de Symfona groep vooral blanke patiënten zijn opgenomen en de farmacogenetica extra aandacht krijgt. Op basis van de resultaten kunnen ecogenetische modellen ontwikkeld worden, bijvoorbeeld een model over de interactie tussen etniciteit, de kans op bewegingsstoornissen en gebruik van antipsychotica. Twee meta-analyses van onze groep beschrijven welke genen samenhangen met dyskinesie bij schizofrenie.^{91,92}

xxxii In GGz-Centraal (fusie van de Symfona groep en GGz Meerakanten) is een bijwerkingenpoli opgezet. Het doel is om alle bij GGz-Centraal in zorg zijnde patiënten die antipsychotica gebruiken met meetschalen te screenen op psychiatrische symptomen en bijwerkingen waaronder bewegingsstoornissen. Deze bijwerkingenpoli heeft als doel de kwaliteit van zorg te verbeteren en genereert ook routinedata die geschikt zijn voor wetenschappelijk onderzoek.

Daarnaast is het eiland overzichtelijk, wat maakt dat patiënten eenvoudig terug te vinden zijn als zij uit het psychiatrisch ziekenhuis naar elders gaan. Bovendien weigerden patiënten vrijwel nooit om mee te doen, integendeel, velen lieten merken dat ze het op prijs stelden als collega Glenn Matroos en ik langskwamen voor het onderzoek naar bewegingsstoornissen. Bij een patiënt die weer thuis woonde, trokken we altijd meer tijd uit omdat hij zijn laatste jazzcomposities ten gehore wilde brengen. Met zijn rauwe stem in het Curaçaose avondlicht is dat een heel bijzondere ervaring.^{xxxiii} De resultaten van deze studie zijn tot nu toe gepubliceerd in tien toonaangevende internationale publicaties die genummerd zijn als *The Curaçao Extrapyrimalal Syndromes Study* I-X.^{1,34,93,95-101,xxxiv}

Samenwerking neurologie en psychiatrie

Regelmatig hoorde u in deze oratie neurologische ziektebeelden voorbijkomen. Bewegingsstoornissen in de psychiatrie bevinden zich op het snijvlak van neurologie en psychiatrie en zijn bij uitstek geschikt om de verbinding tussen neurologie en psychiatrie te versterken. Afgelopen mei stond in *Medisch Contact* dat het register van zenuwartsen gesloten was; de laatste zenuwarts was uitgeschreven.¹⁰² Prof. Frans Verhey heeft hier een redactioneel aan gewijd in het *Tijdschrift voor Psychiatrie* en stelt dat paradoxalerwijs de belangstelling voor dit verdwenen beroep weer begint toe te nemen vanuit het besef dat de scheiding tussen psychiatrie en neurologie te ver is gegaan.¹⁰³ Psychiatrie en neurologie zijn in 1974 uit elkaar gegaan en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en Neurologie werd opgesplitst. In die periode heeft de psychiatrie in

xxxiii Ook was de medicatiehistorie bij ongeveer 80% goed terug te vinden omdat vrijwel alle zorg van een patiënt in het psychiatrisch ziekenhuis plaatsvond. Mede daardoor vonden we dat onderbrekingen in de antipsychotica behandeling (onderbreking was gedefinieerd als meer dan drie maanden geen antipsychotica) de kans op tardieve dyskinesie verhoogde.^{93, 94} Ook vonden we dat de jaarincidentie van tardieve dyskinesie bij patiënten die al jarenlang antipsychotica gebruikten, maar bij start van de studie in 1992 geen tardieve dyskinesie hadden, in de jaren daarop nog steeds rond de 10% lag. Het verraste ons dat patiënten die geen tardieve dyskinesie hadden ontwikkeld na jarenlang gebruik van antipsychotica, nog steeds kwetsbaar waren voor tardieve dyskinesie. Dat betekent dat regelmatige screening een noodzaak blijft ook bij de langdurige zorgpatiënt. Een bijzondere bevinding in deze longitudinale studie was dat gebruik van lithium de incidentie van tardieve dyskinesie en ook de ernst van bestaande tardieve dyskinesie verminderde.⁹⁵ Lithium is een te complex middel om als behandeling voor tardieve dyskinesie in te zetten maar als bij patiënten met schizofrenie die ook affectieve symptomen hebben, een stemmingsstabilisator wordt ingezet is het een overweging.

xxxiv In 2009/2010 werd deze populatie opnieuw gemeten. Dit biedt mogelijkheden om deze unieke populatie, die nog grotendeels aanwezig is op het eiland, verder te volgen en beantwoordt vragen als het effect op bewegingsstoornissen van een switch van First naar Second Generation Antipsychotics.

Nederland zich ook sterk afgewend van de somatische geneeskunde. Ik sloot aan het begin van de jaren tachtig mijn medische studie af en bezocht een oriënterende avond over de psychiatrie. De spreker, een gerespecteerd hoogleraar psychiatrie, gaf aan dat het nodig was voor een psychiater om de rol van dokter los te laten. Ik weet nog dat ik dacht: ben ik net dokter en moet ik er nu alweer mee stoppen? Pas later besepte ik dat de paternalistische, autoritaire houding die dokters vaak hadden, in de psychiatrie – en overigens ook daarbuiten – minder effectief was. Echter, het kind werd ook met het badwater weggegooid. Psychiaters raakten steeds verder weg van andere medische specialisaties. Hoe anders ontwikkelde de psychiatrie zich in de jaren negentig en helemaal in deze eeuw. De band tussen neurologie en psychiatrie is veel intenser geworden doordat onder meer via beeldvormend onderzoek helder werd dat psychiatrische stoornissen gepaard gaan met organische afwijkingen in het brein. Psychiatrie is veel meer de leer van de hersenziekten geworden. Omgekeerd is er in de neurologie veel aandacht gekomen voor de psychiatrische beelden bij neurologische ziekten, zoals depressie na een beroerte, of depressie bij de ziekte van Parkinson. Sommige neurologen opperen dat de ziekte van Parkinson door de ingrijpende en vaak voorkomende psychiatrische verschijnselen, meer gezien moet worden als een psychiatrische stoornis en sommige psychiaters vinden schizofrenie door de vele afwijkingen die gevonden worden bij beeldvormend onderzoek van de hersenen meer een neurologische ziekte. Mijn leerstoel moet de verbinding tussen de neurologie en de psychiatrie versterken.

So what and who cares?

Ik heb u proberen mee te nemen in de fascinerende wereld van bewegingsstoornissen en het klinische belang van bewegingsstoornissen benadrukt. Primair vormen bewegingsstoornissen een symptoom van de ziekte schizofrenie; zij hebben mogelijk een voorspellende waarde voor het beloop van de ziekte en de kans op het ontwikkelen van bijwerkingen van medicatie. Tevens komen bewegingsstoornissen voor als bijwerking van medicijnen, vooral de antipsychotica, en is er een grote behoefte aan een eenvoudige, betrouwbare, klinisch toepasbare meetmethode en aan effectieve preventie en behandeling. Beide zijn voor patiënten en behandelaren van groot belang. Ik zal trachten vanuit deze leerstoel hier vorm aan te geven in samenwerking met neurologen en professionals uit andere disciplines zoals verpleegkundigen en bewegingsspecialisten.

Dankwoord

Aan het einde gekomen van dit verhaal wil ik meerdere mensen bedanken. Rector Magnificus en leden van het College van Bestuur, ik dank u voor mijn benoeming en voor de vestiging van de leerstoel Bewegingstoornissen bij Psychosen aan de Universiteit van Maastricht. De leden van de benoemingsadviescommissie wil ik bedanken voor het vertrouwen dat zij mij geven, alsook voor de vrijheid om de leerstoel in te vullen, passend bij mijn interesse en achtergrond. Ik dank de Raad van Bestuur van de Symfora groep, per 1 januari 2011 GGZ Centraal, en met name dr. Thea Heeren voor het initiatief tot deze leerstoel, om het financieel mogelijk te maken maar vooral voor het vertrouwen dat ik er iets moois van ga maken wat de psychiatrische patiënten ten goede zal komen. Ik wil ook mijn collega's en de assistenten in opleiding in de Symfora groep noemen; door de vele discussies zijn de ideeën die hier beschreven zijn, rijp.

Ik dank prof. Wijbrand Hoek voor de vele vruchtbare wetenschappelijke discussies en de jarenlange vriendschap.

Hooggeleerde Van Os, beste Jim, Maastricht is een inspirerende werkomgeving en wie de onderzoeksafdeling bezoekt die jij opgebouwd hebt, zal net als ik onder de indruk zijn van de diversiteit, begaafdheid en inzet van de medewerkers. Bij een dergelijke onderzoeksgroep wil ik graag horen. Ik wil aan het einde de dierbaren om mij heen bedanken. Mijn moeder en mijn overleden vader, mijn broer en zussen en aanhang, mijn schoonouders en acht schoonbroers van wie ik hun enige zus, Sofia, getrouwd heb. Ook alle vrienden met wie we veelal al vanaf de studietijd bevriend zijn en met wie we veel gedeeld hebben.

Ik bedank ook mijn gezin, Sofia – je naam betekent terecht wijsheid –, en het leven is met jou en onze drie zoons, Daan, Pieter en Ben, een feest waar ik nog lang van wil genieten.

Tot slot is er ook nog een specifieke bewegingsstoornis die lokaal op bepaalde tijden veel voorkomt en zich kenmerkt door een licht gebogen houding, armen naar voren gestrekt, geen stop- maar wel startproblemen, schudbewegingen van de heupen en soms een verdwaasde blik en die vandaag op de elfde van de elfde frequent gezien wordt: de polonaise. Die bewegingsstoornis gaat ook gepaard met een doorgaande

pro- en supinatiebeweging van de hand en die beweging, die na het proosten zichtbaar wordt, wil ik straks met u uitvoeren na het heffen van het glas op de receptie.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I. *Schizophr Res.* 1996;19:195-203.
2. Koning JP, Tenback D, Kahn RS, van Harten PN. Prevalentie van bewegingsstoornissen bij jong-volwassenen met schizofrenie. Posterpresentatie Schizofrenie congres Zwolle 2009
3. Koning JP, Tenback DE, van Os J, Aleman A, Kahn RS, van Harten PN. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* ;36:723-731.
4. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med.* 2009;39:1065-1076.
5. Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 4:10-14.
6. McCreddie RG, Thara R, Srinivasan TN, Padmavathi R. Spontaneous dyskinesia in first-degree relatives of chronically ill, never-treated people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2003;183:45-49.
7. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: A review of treatment effectiveness. *Schizophr Res.* 2010;123:30-6.
8. Mittal VA, Walker EF. Letter to the Editor: Movement abnormalities and schizophrenia in DSM-V. *Psychol Med.* 2010;40:1581-3.
9. Mittal VA, Neumann C, Saczawa M, Walker EF. Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:165-171.
10. Schroder J, Silvestri S, Bubeck B, et al. D2 dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with 123I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naïve state and after neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry.* 1998;43:660-665.
11. Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;152:174-180.

12. van Harten PN, Tenback DE. Movement disorders should be a criterion for schizophrenia in DSM-V. *Psychol Med.* 2009;39:1754-1755; author reply 1755-1756.
13. Tenback D. An epidemiological approach to elucidate dopaminergic mechanisms in tardive dyskinesia in schizophrenia, 2006. Dissertatie, Universiteit van Maastricht
14. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, et al. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:156-160.
15. Sachdev P. *Akathisia and restless legs*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
16. Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am.* 2005;28:255-274.
17. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part I. Acute akathisia. *Schizophr Bull.* 1995;21:431-449.
18. Widiger TA. *DSM-IV sourcebook*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Hegarty AM, Lipton RB, Merriam AE, Freeman K. Cocaine as a risk factor for acute dystonic reactions. *Neurology.* 1991;41:1670-1672.
20. van Harten PN, van Trier JC, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:128-130.
21. De Haan L, Van Bruggen M, Lavalaye J, Booij J, Dingemans PM, Linszen D. Subjective experience and d(2) receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidol: a randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry.* 2003;160:303-309.
22. van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31:67-72.
23. Caligiuri MP, Lohr JB, Bracha HS, Jeste DV. Clinical and instrumental assessment of neuroleptic-induced parkinsonism in patients with tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry.* 1991;29:139-148.
24. Kuentler U, Juhnhold U, Knapp WH, Gertz HJ. Positive correlation between reduction of handwriting area and D2 dopamine receptor occupancy during treatment with neuroleptic drugs. *Psychiatry Res.* 1999;90:31-39.
25. Fitzgerald PB, Kapur S, Caligiuri MP, et al. Instrumentally detected changes in motor functioning in patients with low levels of antipsychotic dopamine D2 blockade. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22:19-26.
26. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology.* 1982;32:1335-1346.
27. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry.* 2004;161:414-425.
28. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:151-156.

29. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
30. Harris MJ, Panton D, Caligiuri MP, Krull AJ, Tran-Johnson TK, Jeste DV. High incidence of tardive dyskinesia in older outpatients on low doses of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28:87-92.
31. Saltz BL, Woerner MG, Kane JM, et al. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *Jama*. 1991;266:2402-2406.
32. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:756-765.
33. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophr Bull*. 1999;25:741-748.
34. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, van Os J. Incidence of tardive dyskinesia and tardive dystonia in African Caribbean patients on long-term antipsychotic treatment: the Curacao extrapyramidal syndromes study V. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1920-1927.
35. APA report summarizes recent developments in prevention and treatment of tardive dyskinesia. *Hosp Community Psychiatry*. 1992;43:413-414.
36. Tanner CM, Klawans HL. Tardive dyskinesia: prevention and treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9 Suppl 2:S76-84.
37. Chaplin R, Timehin C. Informing patients about tardive dyskinesia: four-year follow up of a trial of patient education. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36:99-103.
38. Van Harten PN. *Bewegingsstoornissen door antipsychotica : diagnostiek en behandeling*. Amsterdam: Boom; 2000.
39. Van Harten PN. *Bewegingsstoornissen in de psychiatrie : casuïstiek en achtergronden*. Utrecht: de Tijdstroom; 2005.
40. Loonen AJM, van Harten PN. Behandeling met vitamine E. *Pharmaceutisch weekblad*. 2001;136:413.
41. Lerner V, Miodownik C, Kaptsan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1648-1654.
42. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:318-322.
43. van Harten PN, Kamphuis DJ, Matroos GE. Use of clozapine in tardive dystonia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20:263-274.
44. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry*. 1991;158:503-510.
45. Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol*. 2007;27:159-169.
46. Soares KV, McGrath JJ. The treatment of tardive dyskinesia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 1999;39:1-16; discussion 17-18.
47. APA APA. *Tardive dyskinesia : a task force report of the American Psychiatric Association*. Washington: The American Psychiatric Association; 1992.

48. Oosthuizen PP, Emsley RA, Maritz JS, Turner JA, Keyter N. Incidence of tardive dyskinesia in first-episode psychosis patients treated with low-dose haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1075-1080.
49. Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:716-719.
50. Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:7-17.
51. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1279-1281.
52. Kenney C, Hunter C, Mejia N, Jankovic J. Is history of depression a contraindication to treatment with tetrabenazine? *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:259-264.
53. Burke RE. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia variants. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug-induced movement disorders*. Second ed. New York: Futura publishing company; 2005:167-198.
54. Slotema CW, van Harten PN, Bruggeman R, Hoek HW. Botulinum toxin in the treatment of orofacial tardive dyskinesia: a single blind study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:507-509.
55. Rapaport A, Sadeh M, Stein D, et al. Botulinum toxin for the treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia. *Mov Disord*. Mar 2000;15:352-355.
56. Hennings JM, Krause E, Botzel K, Wetter TC. Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1167-1171.
57. Tschoep L, Salazar Z, Micheli F. Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32:165-166.
58. van Harten PN, Hovestadt A. Botulinum toxin as a treatment for tardive dyskinesia. *Mov Disord*. 2006;21:1276-1277.
59. Kefalopoulou Z, Paschali A, Markaki E, Vassilakos P, Ellul J, Constantoyannis C. A double-blind study on a patient with tardive dyskinesia treated with pallidal deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:269-273.
60. Kosel M, Sturm V, Frick C, et al. Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res*. 2007;41:801-803.
61. Cohen OS, Hassin-Baer S, Spiegelmann R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:541-544.
62. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:789-792.
63. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology*. 2005;64:344-346.

64. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology*. 2005;64:344-346.
65. Schrader C, Peschel T, Petermeyer M, Dengler R, Hellwig D. Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. *Mov Disord*. 2004;19:583-585.
66. Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, Saint-Cyr J, Lang AE, Lozano AM. Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov Disord*. 2004;19:969-972.
67. Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:170-176.
68. Arango C, Adami H, Sherr JD, Thaker GK, Carpenter WT, Jr. Relationship of awareness of dyskinesia in schizophrenia to insight into mental illness. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1097-1099.
69. Emsley R, Niehaus DJ, Oosthuizen PP, Koen L, Chiliza B, Fincham D. Subjective awareness of tardive dyskinesia and insight in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010 Jul 6. [Epub ahead of print]
70. Macpherson R, Collis R. Tardive dyskinesia. Patients' lack of awareness of movement disorder. *Br J Psychiatry*. 1992;160:110-112.
71. Chong SA, Remington G, Mahendran R, Chua HC. Awareness of tardive dyskinesia in Asian patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:235-237.
72. Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Extrapyrimal Symptom Rating Scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2005;77:119-128.
73. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. *J Psychopharmacol*. 2003;17:365-370.
74. Sachdev P. A rating scale for acute drug-induced akathisia: development, reliability, and validity. *Biol Psychiatry*. 1994;35:263-271.
75. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord*. 1994;9:89-91.
76. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord*. 1994;9:76-83.
77. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672-676.
78. Simpson GM, Singh H. Tardive dyskinesia rating scales. *Encephale*. 1988;14 Spec No:175-182.
79. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35:73-77.
80. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P, et al. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87:244-252.
81. Van Harten PN. Meetinstrumenten bij motorische bijwerkingen. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2004;46:711-715.

82. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 5:3-8.
83. Caligiuri MP, Teulings HL, Filoteo JV, Song D, Lohr JB. Quantitative measurement of handwriting in the assessment of drug-induced parkinsonism. *Hum Mov Sci*. 2006;25:510-522.
84. Caligiuri MP, Lohr JB, Rotrosen J, et al. Reliability of an instrumental assessment of tardive dyskinesia: results from VA Cooperative Study #394. *Psychopharmacology* (Berl). 1997;132:61-66.
85. Lohr JB, Caligiuri MP. Quantitative instrumental measurement of tardive dyskinesia: a review. *Neuropsychopharmacology*. 1992;6:231-239.
86. Caligiuri MP, Jeste DV, Harris MJ. Instrumental assessment of lingual motor instability in tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*. 1989;2:309-312.
87. Caligiuri MP, Harris MJ, Jeste DV. Quantitative analyses of voluntary orofacial motor control in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*. 1988;24:787-800.
88. Dean CE, Russell JM, Kuskowski MA, Caligiuri MP, Nugent SM. Clinical rating scales and instruments : how do they compare in assessing abnormal, involuntary movements? *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:298-304.
89. Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Actometry and Barnes Akathisia Rating Scale in neuroleptic-induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:39-41.
90. Myin-Germeyns I, Oorschot M, Collip D, Lataster J, Delespaul P, van Os J. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med*. 2009;39:1533-1547.
91. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*. 2008;13:544-56.
92. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the SerGly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res*. 2006;83:185-192.
93. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III. *Am J Psychiatry*. 1998;155:565-567.
94. Goldman MB, Luchins DJ. Intermittent neuroleptic therapy and tardive dyskinesia: a literature review. *Hosp Community Psychiatry*. 1984;35:1215-1219.
95. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, van Os J. Evidence that lithium protects against tardive dyskinesia: the Curacao Extrapyramidal syndromes study VI. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:152-155.
96. Al Hadithy AF, Wilffert B, Stewart RE, et al. Pharmacogenetics of parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: Differences in association with dopamine and serotonin receptors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:890-7.

97. Wilffert B, Al Hadithy AF, Sing VJ, et al. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: Curacao extrapyramidal syndromes study IX. *J Psychopharmacol.* 2009;23:652-659.
98. Al Hadithy AF, Wilffert B, Bruggeman R, et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:123-128.
99. Van Harten PN, Matroos GE, Van Os J. The course of tardive dystonia in Afro Caribbean patients, a population-based study: the Curacao extrapyramidal syndromes study: VII. *Schizophr Res.* 2008;98:79-83.
100. Krabbendam L, van Harten PN, Picus I, Jolles J. Tardive dyskinesia is associated with impaired retrieval from long-term memory: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: IV. *Schizophr Res.* 2000;42:41-46.
101. van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Res.* 1997;26:235-242.
102. Crommentuyn R. 'Ik behandel geen ziektes, maar mensen'. *Med Contact.* 2010;65:918-919.
103. Verhey FR. Laatste zenuwarts doorgehaald. *Tijdschr Psychiatr.* 2010;52:539-541.

